

Kontaktallergie und Atopie

Bei dem vorliegenden Artikel handelt es sich um eine Aktualisierung von Übersichtsartikeln, die teilweise in der Vergangenheit bereits publiziert worden sind, deren Inhalte übernommen worden sind und die dazu dient, den Leser auf den neuesten Stand zu bringen.

- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T (2009) Atopische Dermatitis. Aktuelle Dermatologie 35: 190–205
- Niebuhr M, Werfel T (2010) Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 10:463–468
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T (2010) Allergisches Kontaktekzem. In: Heppert W, Bachert C (Hrsg) Praktische Allergologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 64–77

Allgemeine klinische Aspekte

Die Prävalenz der atopischen Dermatitis (AD) umfasst 1–3% der Erwachsenen und 10–15% erkrankter Kinder in Deutschland. Bei multifaktorieller Genese dieser chronisch entzündlichen Hauterkrankung kann zusätzlich auch eine kontaktallergische Komponente das Entzündungsgeschehen mit aufrechterhalten und in der Folge klinisch als therapieresistente oder persistierende AD fehlgedeutet werden. Bei Kindern scheint die (Differenzial-)Diagnose einer Kontaktallergie im klinischen Alltag weiterhin eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. In Anbetracht der hohen Prävalenz einer AD im Kindesalter sind daher nicht nur im Erwachsenenalter, sondern auch in dieser Altersgruppe Studien zur Erhebung der Relevanz epikutaner Sensibilisierungen von großem Interesse, da die Sensibilisie-

rungsphase bereits im frühen Kindesalter ihren Ausgang nehmen kann.

Dass die zuverlässige Abgrenzung einer Kontaktallergie von der Diagnose einer AD mitunter schwierig sein kann, zeigen die Ergebnisse einer Studie aus Polen [8]. Ausgehend von dem ISAAC-Projekt, das auch auf die Epidemiologie der AD, nicht aber der Kontaktallergie fokussiert, hatte diese Untersuchung zum Ziel, eine bestehende AD sicher von einer Kontaktallergie abzugrenzen: 143 Kinder (7 bis 8 Jahre) und Jugendliche (16 bis 17 Jahre) mit positiver Eigenanamnese für Schubhaft auftretende juckende Hautläsionen über mindestens 6 Monate oder ein Ekzem beantworteten zunächst den Ekzem-bezogenen ISAAC-Fragebogen, wurden kinderärztlich und dermatologisch untersucht und erhielten außerdem einen Epikutantest. Unter den Studienteilnehmern, die den „ISAAC-eczema-Fragebogen“ ausgefüllt hatten, ließ sich am Ende gleich häufig die Diagnose einer AD wie auch einer allergischen Kontaktdermatitis stellen. Um diese beiden Erkrankungen gut voneinander zu unterscheiden, bedarf es folglich ausreichend klinischer Erfahrung und einer besonderen diagnostischen Sorgfalt.

Patienten mit zahlreichen epikutanen Sensibilisierungen werden als „polysensibilisiert“ (≥ 3 epikutane Sensibilisierungen) eingestuft. Die Merkmale polysensibilisierter Patienten sind bislang noch nicht hinreichend definiert. Eine neuere Untersuchung zeigt, dass Patienten mit einer AD bei der Diagnose einer Polysensibilisierung überrepräsentiert sind (Odds Ratio: 1,43; [7]), und lenkt damit das Augenmerk auf ein möglicherweise Atopie-assoziiertes Risiko für die Entwicklung

einer Kontaktallergie bei einer Subgruppe an Patienten mit AD.

Insgesamt basieren die meisten Studien vornehmlich auf Ergebnissen aus Epikutantests und weniger auf deren (aktueller) klinischer Relevanz. Zusätzlich handelt es sich um unterschiedliche Studiendesigns, sodass aufgrund der Heterogenität der klinischen Studien eine Vergleichbarkeit erschwert ist. Im Folgenden wurden daher relevante Ergebnisse aus aktuelleren Studien zum Thema zusammengestellt.

Epikutane Sensibilisierung bei Patienten mit atopischer Dermatitis

Über viele Jahre herrschte die Meinung vor, dass Patienten, die an einer AD leiden, aufgrund einer beeinträchtigten zellulären Immunität im Vergleich zu nicht-atopischen Individuen seltener Sensibilisierungen gegenüber Kontaktallergenen entwickeln [36]. Mittlerweile liegen zunehmend auch Daten vor, die dieser Annahme widersprechen [11, 19]. So konnte auch in einer in diesem Jahr publizierten retrospektiven Auswertung von Epikutantestergebnissen aus 16 Jahren (1990–2006) kein Unterschied in der Häufigkeit epikutaner Sensibilisierungen gegenüber bestimmten Allergenen zwischen atopischen und nichtatopischen Patienten festgestellt werden [18]. Diese insgesamt kontroverse Datenlage wurde in der Vergangenheit bereits vielfach dargelegt [34] und bleibt auch nach aktueller Literaturrecherche aufrechterhalten.

Die Nordamerikanische Kontaktallergiegruppe wertete retrospektiv die Häufigkeit positiver Epikutantestreaktionen

(aus den Jahren 2001–2004) bei 391 Kindern (bis 18 Jahre) und 9670 Erwachsenen sowie deren Relevanz aus [43]. Hierbei war die Häufigkeit klinisch relevanter positiver Testreaktionen in beiden definierten Altersgruppen ähnlich (51,2 vs. 54,1%). Insbesondere aber war die Wahrscheinlichkeit für eine relevante positive Epikutantestreaktion bei Kindern mit und ohne AD in der Vorgeschichte gleich. Darüber hinaus ließ sich im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern mit positiver Anamnese für eine AD signifikant häufiger eine klinisch relevante Testreaktion beobachten (34 vs. 11%). Demnach ist nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern die Relevanz einer zusätzlich möglichen Kontaktallergie bei AD zu bedenken. In Anbetracht der höheren Prävalenz einer AD im Kindesalter machen die Autoren aber dennoch auf einen möglichen Bias in ihrer Untersuchung aufmerksam.

In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Untersuchung wurden ebenfalls 321 Kinder, allerdings bis zu einem Alter von 36 Monaten, eingeschlossen. Hiervon litten 43% an einer AD. In einem Routineepikutantest mit 30 Standardallergenen ließ sich auch hier kein Unterschied in der Häufigkeit von Sensibilisierungen zwischen Kindern mit und ohne AD nachweisen (61 vs. 63%; [12]). Nicht wesentlich von den voran genannten Studien unterscheidet sich die Rate an positiv reagierenden erwachsenen Patienten mit einer AD in einer Studie von Pónyai et al. [29]. Hier reagierten – bei einer insgesamt nur geringen Probandenzahl von 34 Erwachsenen – 41% der Patienten mit AD positiv im Epikutantest. Zwar wurde kein nichtatopisches Vergleichskollektiv herangezogen, aber es wurden Patienten mit einer „extrinsischen“ und „intrinsischen“ Variante der AD miteinander verglichen: Bei Vorhandensein spezifischer IgE-vermittelter Sensibilisierungen war auch die Rate positiver Testreaktionen erhöht (43 vs. 25%).

Prävalenz und Risikofaktoren für eine Kontaktallergie bei AD

Mit dem Ziel, die Prävalenz und Risikofaktoren (s. unten) für eine Kontaktallergie bei Kindern mit AD genauer zu definieren, wurden in einer größeren Studie

Hautarzt 2011 · 62:744–750 DOI 10.1007/s00105-011-2182-1
© Springer-Verlag 2011

M. Niebuhr · A. Kapp · T. Werfel · A. Heratizadeh
Kontaktallergie und Atopie

Zusammenfassung

Größere retrospektive Studien zeigen, dass epikutane Sensibilisierungen bei atopischen und nichtatopischen Patienten ähnlich häufig vorkommen. Auch bei Kindern und Jugendlichen scheint die Wahrscheinlichkeit für eine epikutane Sensibilisierung unabhängig von der Diagnose einer atopischen Dermatitis (AD) zu sein. Hingegen sind Patienten mit einer AD nach einer neueren Untersuchung in der Gruppe der polysensibilisierten Patienten überrepräsentiert. Als mögliche Risikofaktoren für eine epikutane Sensibilisierung bei AD wurden das Vorliegen IgE-vermittelter Sensibilisierungen und die Krankheitsdauer bzw. ein früher Krankheitsbeginn bei AD identifiziert. Ferner fördert eine gestörte Hautbarriere bei AD die Penetration von Kon-

taktallergenen und Irritantien in die Epidermis und stellt einen wichtigen Kofaktor für die Sensibilisierung dar. Es konnte eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Mutationen im Filaggrin-Gen bei AD und einer klinisch relevanten Sensibilisierung gegenüber Nickel, nicht jedoch gegenüber anderen Kontaktallergenen nachgewiesen werden. Weitere prospektive Studien an großen Patientenkohorten sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen gestörter Hautbarriere bei AD und dem Risiko der Entstehung einer Kontaktallergie näher zu untersuchen.

Schlüsselwörter

Atopische Dermatitis · Sensibilisierung · Epikutantest · Allergene · Atopie

Allergic contact dermatitis and atopy

Abstract

Retrospective studies demonstrate that the prevalence of skin sensitization does not significantly differ between atopic and non-atopic patients. In children and adolescents the risk for sensitization seems to occur independently from AD. According to the results of a recent study, AD patients are overrepresented in the group of polysensitized patients. IgE-mediated sensitization as well as an early onset of AD and duration of the disease have been identified as possible risk factors for skin sensitization to contact allergens. A defective permeability barrier with increased epidermal water loss is a hallmark of AD and contributes to sensitization against common allergens. A highly significant asso-

ciation between *FLG* mutations and the risk of early onset, severe, persistent AD and an increased risk for asthma has been shown in several studies. A more recent study revealed an association between *FLG* mutations and increased nickel sensitization, but not other contact allergens. However, further large prospective studies with well-characterized patients are necessary to clarify the correlation between impaired skin barrier, atopic dermatitis and allergic contact dermatitis.

Keywords

Atopic dermatitis · Sensitization · Patch tests · Allergens · Atopy

Tab. 1 DKG „Standardreihe für Kinder“, Stand September 2010 (s. auch www.dkg.ivdk.org)

1	Nickel (II)-sulfat, 6*H ₂ O	5%	Vas.
2	Thiuram-Mix	1%	Vas.
3	Kolophonium	20%	Vas.
4	Duftstoff-Mix	8%	Vas.
5	Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS, MBTS, MOR)	1%	Vas.
6	Duftstoff-Mix II	14%	Vas.
7	Mercaptobenzothiazol	2%	Vas.
8	Bufexamac	5%	Vas.
9	Dibromdicyanobutan (Methyldibromo Glut.)	0,2%	Vas.
10	Neomycinsulfat	20%	Vas.
11	(Chlor-)Methylisothiazolinon (MCI/MI)	100 ppm	Aqu.
12	Compositae-Mix	5%	Vas.

aus Frankreich 641 Kinder (unter 16 Jahren) mit AD eingeschlossen [20]. In der Epikutantestung (Inhaltsstoffe der topischen AD-Therapie) reagierten 6% der Kinder positiv. In einer deutlich kleineren prospektiven Untersuchung aus den Niederlanden fand sich sogar bei 47% der Kinder mit einer AD (mittleres Alter 10 Jahre) eine positive Epikutantestreaktion [10]. Anhand dieser beiden Studien ist exemplarisch gut ersichtlich, dass eine Vergleichbarkeit der Prävalenzdaten in Anbetracht unterschiedlich großer Patientenkollektive und verschiedener getesteter Testreihen erschwert ist.

► Bei therapieresistentem Krankheitsverlauf einer AD muss an eine zusätzliche kontaktallergische Komponente gedacht werden

Allerdings kann durchaus festgestellt werden, dass analog zu früheren Studien auch diese aktuelleren Daten darauf hinweisen, dass sich die Sensibilisierungsphase auf Kontaktallergene bereits im Kindesalter vollziehen und in der Folge eine zusätzliche Kontaktallergie bei AD relevant sein und damit den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Ebenso wie bei erwachsenen Patienten muss daher auch bei Kindern insbesondere bei therapieresistentem Krankheitsverlauf einer AD an eine zusätzliche kontaktallergische Komponente gedacht werden und eine Epikutan-

testung mit der „Standardreihe für Kinder“ der DKG Bestandteil der Diagnostik sein (■ Tab. 1).

Relevante Allergene und Atopie-assoziierte Risikofaktoren

Da bei Patienten mit AD von einer erhöhten Exposition gegenüber Inhaltsstoffen in Pflegeprodukten und topischen Medikationen auszugehen ist, steht die Häufigkeit von positiven Testergebnissen gegenüber allergenen Externinhaltsstoffen häufig im Vordergrund entsprechender Untersuchungen. Die Darstellung der aktuellen Datenlage fokussiert im Folgenden daher auf solche Allergene, denen eine besondere Relevanz bei AD zukommt.

Eine umfangreiche Datenauswertung des IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) und der DKG (Deutsche Kontaktallergiegruppe) aus dem Jahr 2006 fokussierte auf den Vergleich des epikutanen Sensibilisierungsmusters zwischen Patienten mit ($n=9020$) und ohne AD ($n=15.263$; [14]). Hierbei wird zwar auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine Kontaktallergie infolge lang dauernder Anwendung topischer wirkstoffhaltiger Präparationen und rückfettender Produkte bei AD hingewiesen. Die Rate positiver Epikutantestreaktionen auf topische Wirkstoffe, Externinhaltsstoffe, Gummiinhaltsstoffe und Duftstoff-Mix war bei Patienten mit AD deutlich erhöht. Auf Metallionen und Konservierungsmittel zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit positiver Testreaktionen. Insgesamt ließen sich hinsichtlich des Sensibilisierungsrisikos auf Kontaktallergene nur geringe Unterschiede zwischen diesen beiden Patientenkollektiven feststellen.

Ausgehend hiervon wurden in einer retrospektiven Untersuchung aus Großbritannien primär Daten von mit Duftstoff-Mix I epikutan getesteten Patienten aus 25 Jahren (1980–2004) ausgewertet [5]. Zwar konnte im Zeitverlauf eine Zunahme der Sensibilisierungshäufigkeit auf Duftstoff-Mix I nachgewiesen werden, aber kein Unterschied zwischen Patienten mit AD und nichtatopischen Patienten, was die Ergebnisse des IVDK und der DKG bestätigt.

In der bereits oben erwähnten Studie von Fortina et al. [12] wurde eine Standardtestung mit 30 Allergenen bei 321 Kindern, darunter 137 mit einer AD, durchgeführt: 84/137 Patienten reagierten positiv, von denen wiederum 41 Patienten polysensibilisiert waren. Positive Testreaktionen ließen sich in absteigender Häufigkeit u. a. auf Nickelsulfat, Kaliumdichromat, Neomycinsulfat, Cocamidopropylbetain, Kobaltchlorid, und Dispers Blau beobachten. Hinsichtlich der Bedeutung des Allergens „Nickel“ muss hervorgehoben werden, dass in vorhergehenden Studien weder für die Entwicklung einer Kontaktallergie auf Nickel noch für die Häufigkeit einer Sensibilisierung gegen Nickel eine Assoziation mit einer AD nachweisbar war [23, 38].

Eine epikutane Sensibilisierung gegen Neomycinsulfat, für das ein hohes allergenes Potenzial bekannt ist, war in der Studie von Fortina et al. besonders häufig bei den Kindern mit einer entsprechenden Anamnese (Anwendung von topischen Antibiotika) und AD oder anderen Hautkrankheiten festzustellen. Bei Vorliegen einer Kontaktallergie gegen Neomycin konnte in der Vergangenheit bereits eine Assoziation mit einer AD belegt werden [16].

► Von einer länger dauernden Anwendung topischer Antibiotika wird abgeraten

Im Einklang hiermit wird in der deutschen S2-Leitlinie „Neurodermitis“ [40] ebenso wie durch ETFAD/EADV Arbeitsgruppe [9] von einer länger dauernden Anwendung topischer Antibiotika abgeraten. Cocamidopropylbetain ist nach den Vorgaben der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG) Bestandteil der DKG-Testreihe „Externinhaltsstoffe“ und findet sich beispielsweise auch in „No-tears-Shampoos“ und hat damit eine besondere Relevanz im Kindesalter. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass Cocamidopropylbetain häufig zu falsch positiven Testreaktionen führt und damit eigentlich eher selten zu den Auslösern „echter“ allergischer Reaktionen gehört [33]. Die zuverlässige Bewertung einer Epikutantestreaktion setzt daher entsprechendes Vorwissen und eine ausreichende kli-

nische Erfahrung voraus. Die positiven Reaktionen auf Dispers Blau waren in der vorliegenden Studie mit dem Tragen bunt gefärbter Kleidung assoziiert.

Inhaltsstoffe aus topischen Präparaten als mögliche Allergene bei AD

In der bereits zitierten Studie aus Frankreich [20] wurden 641 Patienten (unter 16 Jahre) mit AD mit Inhaltsstoffen häufig angewendeter topischer Präparate (Chlorhexidin, Hexamidin, Budesonid, Tixocortol pivalat, Bufexamac, Fusidinsäure) sowie mit dem aktuell verwendeten eigenen Pflegeprodukt getestet. Ausgehend von dem Patientenkollektiv, das positiv reagiert hatte, ließen sich epikutane Testreaktionen primär auf das individuell verwendete Pflegeprodukt (48%) sowie in absteigender Häufigkeit auf Chlorhexidin, Hexamidin, Tixocortol pivalat und Bufexamac beobachten. Im Einklang mit der Annahme, dass auch bei Kindern mit einer AD das Sensibilisierungsrisiko mit zunehmender Exposition steigt, konnten in dieser Studie tatsächlich als Risikofaktoren für eine epikutane Sensibilisierung zum einen ein höherer Schweregrad der AD ebenso wie der frühe Beginn einer AD (vor dem 6. Lebensmonat) und zum anderen auch hier – analog zu den Beobachtungen von Pónyai et al. [29] bei Erwachsenen – das Vorliegen IgE-vermittelter Sensibilisierungen identifiziert werden. Die Ergebnisse zeigen deutlich auf, dass bei Verdacht auf einen kontaktallergischen Triggerfaktor bei AD insbesondere an das eigene Pflegepräparat und an die verwendeten (antiseptischen) topischen Therapiepräparate als mögliche Allergenquelle gedacht werden muss.

Hingegen stellten de Waard-van der Spek et al. [10] anhand eines deutlich kleineren Patientenkollektivs von 22 Kindern keine erhöhte Prävalenz positiver Hauttestreaktionen auf verwendete Pflegeprodukte oder topische Medikamente bei Kindern mit einer AD fest.

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von Epikutantestungen mit Triclosan und Triclosan-haltigen Externa, die auch in Deutschland zur Standardtherapie bei AD gehören, erwähnenswert [35]: Bei 275 Patienten mit chronischem Ekzem

– darunter 20% mit AD – ließen sich lediglich 2 positive Reaktionen auf Triclosan und 4 positive Reaktionen auf Triclosan-basierte Produkte feststellen.

Triclosan hat ein eher geringes Sensibilisierungspotenzial

Dies spricht für ein nur geringes Sensibilisierungspotenzial dieses Antiseptikums.

Aktuelle Erkenntnisse zur Kontaktallergie bei AD aus epidemiologischen Studien

In einer aktuelleren prospektiven Studie aus Tunesien wurden bei 89 Patienten mit AD (63 Kinder und 26 Erwachsene) Epikutantestungen durchgeführt. Bei 50% der Erwachsenen und 39,7% der in die Studie eingeschlossenen Kinder ließ sich mindestens eine positive Epikutantestreaktion beobachten. Auch hier führte Nickel die Liste der häufigsten Auslöser positiver Testreaktionen an, gefolgt von Kaliumdichromat, Kobaltchlorid und Parabenen. Hinsichtlich möglicher Risikofaktoren konnte beobachtet werden, dass schwer erkrankte Patienten häufiger positiv reagierten (61%; [3]). Hierbei sollte allerdings die bei starker Krankheitsaktivität einer AD erhöhte Hautreagibilität und damit auch ein möglicherweise erhöhter Anteil irritativer Testreaktionen bedacht werden. Als weiterer Risikofaktor für eine Kontaktsensibilisierung bei AD wurde – analog zu den Ergebnissen von Mailhol et al. [20] – außerdem die Krankheitsdauer identifiziert. Parabene gehörten mit 4,5% der positiven Reaktionen zu den häufigsten auslösenden Allergenen [3]. Da Konservierungsmittel Bestandteil der meisten topisch angewendeten Präparate sind, ist auch deren Sensibilisierungspotenzial für Patienten mit einer AD von besonderem Interesse. In einer hochaktuellen retrospektiven Studie des IVDK wurde das Reaktionsmuster von 34.631 Patienten, die mittels Epikutantest auf eine Sensibilisierung gegenüber üblichen Konservierungsmitteln untersucht wurden, analysiert [4]. Ein Ergebnis dieser Untersuchung war unerwartet: Bei 10/11 getesteten Allergenen war der Reaktionsindex (RI: Anteil eindeutig positiver Testreaktionen) bei den Patienten mit einer posi-

tiven Anamnese hinsichtlich einer AD sogar erhöht. Die Autoren schlagen daher vor, dass anhand weiterer Studien untersucht werden sollte, inwieweit dieses Ergebnis als spezifisch für Konservierungsmittel zu werten ist.

Zusammengefasst liegen entgegen der Tatsache, dass Patienten mit einer AD gegenüber allergenen Inhaltsstoffen von Pflegeprodukten und topischen Therapeutika in besonderem Ausmaß exponiert sind, keine klaren Hinweise für ein erhöhtes Vorkommen einer Kontaktallergie auf diese Allergene bei AD vor. Dennoch sprechen die Daten dafür, dass bei Verdacht auf eine kontaktallergische Komponente bei AD mögliche allergene Auslöser insbesondere in den Pflegeprodukten und topischen Therapiepräparaten zu suchen sind. Hierbei scheint Triclosan eher mit einem geringen Sensibilisierungspotenzial assoziiert zu sein.

Einfluss der gestörten Hautbarriere auf die Entwicklung einer Kontaktallergie

Die Epidermis stellt sowohl eine physikalische Barriere als auch ein immunologisches Organ dar, das uns vor dem Eindringen von Mikroben, Allergenen und Irritantien schützt und gleichzeitig verhindert, dass Feuchtigkeit und Proteine nach außen dringen. Dabei verhindert eine Matrix aus Lipiden wie Ceramiden, Cholesterol, Fettsäuren und Cholesterolestern im Stratum corneum den transepidermalen Wasserverlust [6].

Klinisches Hauptcharakteristikum der AD sind die trockene Haut und ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust auch in scheinbar gesunder, unbefallener Haut, der durch einen verminderten epidermalen Gehalt an Ceramiden erklärt werden könnte. Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten mit AD einen von 5,0 auf 5,5 erhöhten epidermalen pH aufweisen, der wiederum den gestörten Lipidmetabolismus bedingen könnte. Nicht zuletzt könnte die Überexpression des chymotryptischen Enzyms im Stratum corneum zum Zusammenbruch der epidermalen Barriere beitragen [1, 21].

Die Störung der Hautbarriere wird für das erleichterte Eindringen von Antigenen, Irritantien, Bakterien und Viren in

die Haut von AD-Patienten verantwortlich gemacht, durch die diese Stoffe mit immunkompetenten Zellen der Haut in Kontakt treten und konsekutiv zur Hautentzündung und Sensibilisierung führen können [37]. Einen Meilenstein in der molekularen Erklärung dieser Hypothese stellt die Entdeckung der „Loss-of-Function-Mutationen“ im Filaggrin-Gen (*FLG*) dar [28]. Filaggrin ist für die Aggregation von Keratinfibrillen in Keratinfibrillen verantwortlich. Anschließend wird es proteolytisch degradiert in seine Aminosäuren, die wiederum in Polycarboxysäuren wie Pyrrolidon-Carboxylsäuren und Urocaninsäure deaminiert werden. Diese Metabolite wirken als Osmolyte, die zu einem Wassereinstrom in die Korneozyten der Epidermis führen und somit zum Großteil für die Hydratation der Epidermis verantwortlich sind [31]. Es konnte in mehreren Studien eine hochsignifikante Assoziation zwischen *FLG*-Mutationen (R501X und 2282del4) und sowohl dem Risiko für Ichthyosis vulgaris als auch für eine sich im frühen Lebensalter manifestierende, schwere und persistierende AD und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale nachgewiesen werden [30]. Somit fördern diese Mutationen den atopischen Marsch [22]. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von *FLG*-Mutationen bei AD-Patienten auf 20% geschätzt werden kann [30]. Andererseits haben sowohl die vielen Patienten mit AD keine der bekannten *FLG*-Gen-Mutationen als auch ca. 40% der Patienten mit *FLG*-Gen-Mutationen keine AD [27]. Darüber hinaus wachsen viele Kinder mit AD und *FLG*-Gen-Mutationen aus ihrer Erkrankung heraus oder haben verlängerte Remissionszeiten, obwohl sie grundsätzlich an einem schwereren Verlauf der Erkrankung leiden als Patienten ohne *FLG*-Gen-Mutationen [15].

Die Häufigkeit von *FLG*-Mutationen bei AD-Patienten beträgt ca. 20%

Novak et al. untersuchten retrospektiv in einer großen deutschen Kohorte von n=1502 Erwachsenen die Assoziation von *FLG*-Mutationen (R501X und 2282del4) und dem Auftreten von epikutanen Sen-

sibilisierungen. Sie konnten zeigen, dass das Vorhandensein einer *FLG*-Mutation signifikant mit einer klinisch relevanten Sensibilisierung gegen Nickel und Reaktionen auf Modeschmuck assoziiert war. Erstaunlicherweise konnte keine erhöhte Sensibilisierung gegenüber Duftstoff-Mix bei Trägern der *FLG*-Mutationen nachgewiesen werden, obwohl angenommen werden kann, dass die Penetration dieser Haptene durch eine gestörte Hautbarriere ebenfalls gesteigert ist. Die Autoren diskutieren als mögliche Erklärungsansätze einerseits methodische Unterschiede in der Größe der Subpopulationen der Duftstoff-Mix- und Nickel-Sensibilisierten, andererseits auch andere Risikofaktoren wie Abhängigkeit vom Kontaktallergen, Expositionsort, -dauer und -stärke, die in Zusammenhang mit dem Vorliegen einer *FLG*-Mutation zu einer Manifestation einer klinisch relevanten Sensibilisierung führen können oder auch nicht [25]. Jon M. Hanifin kommentiert diesen Artikel und diskutiert als Erklärungsansatz ferner die molekularen Mechanismen der Sensibilisierung und Manifestation des allergischen Kontaktekzems, durch die sich Nickel und andere Metallionen von klassischen Haptenen unterscheiden: So können

- dendritische Zellen (DCs) Nickelionen als Haptenkomplexe über MHC Klasse II CD4⁺-T-Zellen präsentieren,
- Nickelionen durch Interaktion mit intrazellulären Proteinen über MHC Klasse I CD8⁺-T-Zellen aktivieren und
- über eine unspezifische Quervernetzung von MHC-Molekülen auf DCs und dem T-Zell-Rezeptor auf T-Zellen letztgenannte aktivieren (analog zu Superantigenen).

Auch direkte Effekte auf DCs sind bekannt [13].

Weitere prospektive Studien mit großen Patientenkollektiven sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer *FLG*-Mutation, einer AD und dem Risiko für die Entwicklung einer Kontaktallergie aufzudecken.

Gemeinsamkeiten und Unterschiede des zellulären Hautinfiltrates bei AD und Kontaktallergie

Für eine detaillierte Darstellung der Immunologie der Kontaktallergie verweisen wir auf den gleichnamigen Beitrag in diesem Heft.

Kurz zusammengefasst spielen immunologisch bei beiden Erkrankungen allergenspezifische T-Zellen eine Schlüsselrolle, wobei die Mehrzahl der hautinfiltrierenden Lymphozyten CD4⁺-T-Helferzellen (Th-Zellen) darstellen, die als Zeichen der Aktivierung MHC Klasse II exprimieren. Zusätzlich werden auch unterschiedlich hohe Anteile von CD8⁺-T-Zellen in den Hautläsionen gefunden [39, 40].

Allergenspezifische T-Zellen spielen eine Schlüsselrolle

In akuten Ekzemen findet man bei der AD v. a. eine Infiltration durch aktivierte Th2-Lymphozyten [gekennzeichnet durch die Produktion der Th2-Zytokine Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13], während chronische Läsionen eher von einer Th1-Antwort geprägt sind (gekennzeichnet durch Produktion von Th1-Zytokinen wie Interferon- γ ; [39, 40]). Die Mehrheit der T-Zellen bei der allergischen Kontaktdermatitis gehört unter dem Einfluss von IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen zum Th1-Subtyp [39], wobei in frühen Epikutantestreaktionen auch Th2-Zellen bzw. Zytokine wie IL-4, IL-13 oder IL-31 vorzufinden sind [2, 24, 42]. Die Dichotomie wurde in den letzten Jahren durch die Entdeckung der Th17-Zellen erweitert, die als Schlüsselzytokin IL-17 produzieren und bei beiden Erkrankungen im Hautinfiltrat gefunden werden [39, 40]. Bei der AD scheinen sie nach heutigem Kenntnisstand eher in der akuten Ekzemphase eine Rolle zu spielen [17]. Regulatorische T-Zellen (Tregs) repräsentieren einen vierten Subtyp von CD4⁺-T-Zellen, die bei beiden Erkrankungen sowohl das Priming als auch die Expansion von spezifischen CD8⁺-T-Zellen in den Lymphorganen und die Aktivierung von CD8⁺-T-Zellen in der Haut kontrollieren [39, 40].

Bei der T-Zell-Aktivierung scheinen bei beiden Erkrankungen dendritische Zellen, wie z. B. die Langerhans-Zellen (LC), eine entscheidende Rolle zu spielen, die Antigene prozessieren und über MHC I oder MHC II T-Zellen präsentieren, die so zur klonalen Proliferation angeregt und in Th1-/Th2- respektive Th17-Zellen polarisiert werden [39, 40]. Inflammatorische dendritische epidermale Zellen (IDEC), die einen Subtyp von DCs darstellen und auf ihrer Oberfläche den hochaffinen FcεRI für IgE besitzen, über den sie T-Zellen allergenspezifisches IgE präsentieren, sind für die chronische AD charakterisiert worden [26] und spielen bei der allergischen Kontaktdermatitis evtl. nach heutigem Wissensstand keine besondere Rolle.

Eine weitere, kürzlich erschienene Studie zeigt für die Nickel-induzierte Kontaktallergie eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems über Toll-like-Rezeptor (TLR)-4 [32]. Hier dürfen wir gespannt sein auf weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen dem angeborenen Immunsystem, AD und Kontaktallergie näher untersuchen.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit einer AD ist von einem ähnlich hohen Risiko für eine epikutane Sensibilisierung wie bei nichtatopischen Patienten auszugehen.
- Die (Differenzial-)Diagnose einer Kontaktallergie kann insbesondere auch bei Kindern mit therapieresistentem Krankheitsverlauf bei AD relevant sein.
- Bei Verdacht auf eine zusätzliche Kontaktallergie sollten Inhaltsstoffe in Pflegeprodukten und topischen Therapiepräparaten als möglicherweise auslösende Kontaktallergene bei der Epikutantestung mit berücksichtigt werden.
- Bei Kindern mit Verdacht auf eine Kontaktallergie sollte die „Standardreihe für Kinder“ der DKG Bestandteil der Diagnostik sein (■ Tab. 1).

Korrespondenzadresse

Dr. M. Niebuhr



Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie,
Medizinische Hochschule
Hannover
Ricklinger Str. 5, 30449
Hannover
niebuhr.margarete@
mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al (2006) Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 118:152–169
2. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A et al (2000) Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 115:81–87
3. Belhadjali H, Mohamed M, Youssef M et al (2008) Contact sensitization in atopic dermatitis: results of a prospective study of 89 cases in Tunisia. *Contact Dermatitis* 58:188–189
4. Brasch J, Uter W, Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) in Germany, German Contact Dermatitis Group (DKG) (2011) Characteristics of patch test reactions to common preservatives incorporated in petrolatum and water, respectively. *Contact Dermatitis* 64:43–48
5. Buckley DA, Basketter DA, Kan-King-Yu D et al (2008) Atopy and contact allergy to fragrance: allergic reactions to the fragrance mix I (the Larsen mix). *Contact Dermatitis* 59:220–225
6. Candi E, Schmidt R, Melino G (2005) The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:328–340
7. Carlsen BC, Andersen KE, Menné T, Johansen JD (2009) Characterization of the polysensitized patient: a matched case-control study. *Contact Dermatitis* 61:22–30
8. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dyga W, Spiewak R (2010) A half of schoolchildren with „ISAAC eczema“ are ill with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03885.x)
9. Darsow U, Wollenberg A, Simon D et al (2009) European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force (2009) ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:317–328
10. Waard-van der Spek FB de, Oranje AP (2009) Patch tests in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology* 218:119–125
11. Fonacier LS, Dreskin SC, Leung DY (2010) Allergic skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 125(2 Suppl 2):S138–S149
12. Fortina AB, Romano I, Peserico A, Eichenfield LF (2011) Contact sensitization in very young children. *J Am Acad Dermatol* [Epub ahead of print]
13. Hanifin JM (2008) Filaggrin mutations and allergic contact sensitization. *J Invest Dermatol* 128:1362–1364
14. Heine G, Schnuch A, Uter W et al (2006) Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* 61:611–616
15. Henderson J, Northstone K, Lee SP et al (2008) The burden of diseases associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 121:872–877
16. Jappe U, Schnuch A, Uter W (2003) Frequency of sensitization to antimicrobials in patients with atopic eczema compared with nonatopic individuals: analysis of multicentre surveillance data, 1995–1999. *Br J Dermatol* 149:87–93
17. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N et al (2008) Possible pathogenetic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 128:2625–2630
18. Landeck L, Schalock P, Baden L, González E (2011) Contact sensitization pattern in 172 atopic subjects. *Int J Dermatol* 50:806–810
19. Lever R, Forsyth A (1992) Allergic contact dermatitis in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh) 176:95–98
20. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F et al (2009) Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 64:801–816
21. Maintz L, Novak N (2007) Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 17:267–283
22. McLean WH, Palmer CN, Henderson J et al (2008) Filaggrin variants confer susceptibility to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121:1294–1296
23. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2002) Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis (TOACS). *Acta Derm Venereol* 82:352–358
24. Neis MM, Peters B, Dreuw A et al (2006) Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118:930–937
25. Novak N, Baurecht H, Schäfer T et al (2008) Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 128:1430–1435
26. Novak N, Bieber T, Kraft S (2004) Immunglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 4:263–269
27. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD (2008) Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 122:689–693
28. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38:441–446
29. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I et al (2008) Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:1346–1355
30. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E et al (2009) Metanalysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 123:1361–1370
31. Rupec R, Boneberger S, Ruzicka T (2010) What is really in control of skin immunity: lymphocytes, dendritic cells, or keratinocytes? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:62–66

32. Schmidt M, Raghaven B, Müller V et al (2010) Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 11:814–819
33. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W (2011) Is cocamidopropyl betaine a contact allergen? Analysis of network data and short review of the literature. *Contact Dermatitis* 64:203–211
34. Schnuch A, Uter W, Reich K (2005) Allergic contact dermatitis and atopic eczema. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (Hrsg) *Handbook of atopic eczema*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 176–199
35. Schena D, Papagrigoraki A, Girolomoni G (2008) Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema. *Dermatol Ther* 21(Suppl 2):S35–S38
36. Strannegard Ö, Strannegard I-L (1991) Changes in cell-mediated immunity in atopic eczema. In: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B (Hrsg) *Handbook of atopic eczema*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 221–231
37. Strid J, Strobel S (2005) Skin barrier dysfunction and systemic sensitization to allergens through the skin. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 4:531–541
38. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O et al (2003) Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 48:33–38
39. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A et al (2009) Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 64:1699–1714
40. Werfel T (2009) The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 129:1878–1891
41. Werfel T, Aberer W, Augustin M et al (2009) Atopic dermatitis: S2 guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(Suppl 1):S1–S46
42. Werfel T, Hentschel M, Kapp A, Renz H (1995) Dichotomy of blood- and skin-derived IL-4-producing allergen-specific T cells and restricted V beta repertoire in nickel-mediated contact dermatitis. *Nat Immunol* 158:2500–2505
43. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM et al (2008) Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001–2004. *Arch Dermatol* 144:1329–1336

Hier steht eine Anzeige.